

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A utiliser pour toute correspondance de classement et de reproduction)

2.100.88c

(21) N° d'enregistrement national
(A utiliser pour les paiements d'annuités, les demandes de copies officielles et toutes autres correspondances avec l'INPI)

71.25278

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt..... 9 juillet 1971, à 15 h 35 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 24-3-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) .. A'61 k 15/00.

(71) Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société anonyme, résidant en Suisse.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet & Martin.

(54) Agent photo-protecteur.

(72) Invention de : Heinrich Kläui et Wilhelm Friedrich Körner.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en Suisse le 10 juillet 1970, n. 10.481/70 au nom de la demanderesse.*

On sait qu'une exposition prolongée au soleil peut provoquer, en particulier chez les personnes à peau claire, un érythème solaire avant que se produise l'effet de bronzage. Cette lésion est essentiellement provoquée par la composante UV de la lumière solaire entre environ 290 et 310 nm. Ainsi l'effet d'agents photoprotecteurs à usage externe est souvent basé sur la séparation par filtration de ces longueurs d'ondes. Cependant, ces agents présentent les désavantages suivants: ils doivent être appliqués souvent, et ils sont fréquemment peu aimés du fait de leur teneur en partie relativement élevée en graisse.

On a trouvé que lorsqu'on administre la canthaxanthine par voie interne, le cas échéant en combinaison avec d'autres caroténoides, ceux-ci sont déposés en quantité suffisante dans la peau et provoquent, d'une manière surprenante, un effet de filtration analogue à celui des agents photoprotecteurs usités à application externe.

La présente invention a ainsi trait à des agents appropriés à l'application systémique et servant d'agents prophylactiques contre des coups de soleil, des érythèmes solaires et pour la réduction de la photosensibilité.

Ces agents sont caractérisés en ce qu'ils contiennent la canthaxanthine, le cas échéant en combinaison avec un ou plusieurs autres caroténoides.

Comme caroténoides particulièrement préférés pouvant être combinés dans les agents de l'invention avec la canthaxanthine, on peut citer le β -carotène, le β -apo-8'-caroténal et le β -apo-8'-caroténate d'éthyle.

Comme caroténoides également préférés on peut citer la bixine, la zéaxanthine et la crocétine.

30 En plus de cela, la canthaxanthine peut aussi être combinée avec l'échinénone, la citranaxanthine, le tortularhodinaldéhyde,

71 25278

2100886

l'apo-4'- β -caroténal, le C₃₀-dialdéhyde et la lycopine et aussi avec la capsanthine, la rhodoxanthine et l'astaxanthine.

D'une manière avantageuse, les agents sont administrés, par voie orale, dans les formulations appropriées à l'application orale.

5 On utilise de préférence des capsules.

Les formulations pour l'application orale et en particulier les capsules contiennent avantageusement environ 5 mg à environ 50 mg, de préférence environ 10 à environ 30 mg de substance active.

10 Le dosage journalier comporte en général environ 5 mg à environ 100 mg de substance active et peut être administré en une ou en plusieurs doses par jour. De préférence, on administre chaque jour environ 10 mg à environ 40 mg de substance active (canthaxanthine seule ou quantité totale de canthaxanthine plus un ou plusieurs autres caroténoïdes).

Les dosages ci-dessus sont destinés à des personnes adultes. Pour les enfants le dosage peut comporter en général environ 50 % de la valeur susmentionnée.

20 Lorsqu'on utilise des préparations avec combinaison de canthaxanthine et de un ou plusieurs des caroténoïdes susmentionnés, ces préparations contiennent de préférence au moins 50 % de canthaxanthine.

On peut préparer ces agents en mélangeant la ou les substances actives avec des supports et/ou des excipients solides ou liquides, usités dans de tels agents, non toxiques, inertes et appropriés à l'administration systémique.

Les agents peuvent en outre contenir des agents stabilisants, tels que des tocophérols ou des sels correspondants et l'acide ascorbique.

L'utilisation des agents de l'invention comme agents

71 25278

3

2100886

propylactiques contre les coups de soleil, les érythèmes solaires et pour la réduction de la photosensibilité se fait avantageusement pendant une période de 10 à 20 jours avant l'exposition au soleil.

Des expériences effectuées jusqu'à présent sur des personnes à peau claire, selon la méthode de Wucherpfennig (Strahlentherapie, 40, 201 (1931)) ont montré que l'utilisation prophylactique de l'agent photoprotecteur de l'invention provoque une protection notable contre les rayons UV et diffère aussi la formation d'érythèmes dus aux rayons UV. Ainsi, des personnes tendant généralement à avoir 10 des coups de soleil n'ont pas présenté de réactions après l'administration prophylactique des agents de l'invention même pour des irradiations solaires extrêmes, par exemple en haute montagne ou à la mer.

Dans les exemples suivants l'expression "10 %; hydrosoluble" désigne des préparations hydrosolubles contenant 10 % du caroténoïde correspondant.

Exemple 1

On prépare de la manière habituelle des capsules contenant les ingrédients suivants:

20	canthaxanthine (10 %; hydrosoluble)	300 mg
	mannite	90 mg
	talc	12 mg

Exemple 2

On prépare de la manière habituelle des capsules contenant 25 les ingrédients suivants:

canthaxanthine (10 %; hydrosoluble)	100 mg
β-carotène ¹⁾ (10 %; hydrosoluble)	100 mg
mannite	60 mg
talc	8 mg

30 1) ou β-apo-8'-caroténal
ou β-apo-8'-caroténate d'éthyle

COPY

71 25278

4

2100886

ou citrenaxanthine

Example 3

On prépare de la manière habituelle des capsules contenant les ingrédients suivants:

5	canthaxanthine (10 µ; hydrosoluble)	100 mg
	β-carotène ¹⁾ (10 %; hydrosoluble)	100 mg
	acétate de DL-α-tocophéryle	20 mg
	acide ascorbique	40 mg
	mannite	90 mg
10	taalc	12 mg

1) ou β -apo- β' -caroténal
 ou β -apo- β' -caroténate d'éthyle
 ou citrannaxanthine

Revendications

1. Procédé pour la préparation d'agents photoprotecteurs pour l'application systémique, caractérisé en ce qu'on mélange la canthaxanthine, le cas échéant en combinaison avec un ou plusieurs autres caroténoïdes comme composante active avec des supports et/ou des excipients solides ou liquides, usités dans de tels agents, inertes, non toxiques et appropriés à l'administration systémique.
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise la canthaxanthine en combinaison avec le β -carotène, le β -apo-8'-caroténal et/ou le β -apo-8'-caroténate d'éthyle.
- 10 3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise la canthaxanthine en combinaison avec la bixiné, la zéaxanthine et/ou la crocétine.
4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise la canthaxanthine en combinaison avec l'équinénone, la citranaxanthine, le torularhodinaldéhyde, l'apo-4'- β -caroténal, le C₃₀-dialdéhyde et/ou la lycopine.
5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise la canthaxanthine en combinaison avec la capsanthine, la rhodoxanthine et/ou l'astaxanthine.
- 20 6. Procédé suivant l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on utilise la canthaxanthine en combinaison avec le β -carotène.
7. Procédé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on utilise la canthaxanthine, combinée avec un autre caroténoïde, en une quantité d'au moins 50 % relativement à la quantité totale de substance active.
- 25 8. Procédé suivant l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on utilise par unité de dosage environ 5 mg à environ 50 mg, de préférence environ 10 mg à environ 30 mg de substance active.
9. Procédé suivant l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'on ajoute comme agent de stabilisation le tocophérol ou des sels correspondants et l'acide ascorbique.
- 30 10. Agent photoprotecteur pour l'application systémique, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, la canthaxanthine, le cas échéant, en combinaison avec un ou plusieurs

COPY

autres caroténoïdes.

11. Agent suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'il contient la canthaxanthine en combinaison avec le β -carotène, le β -apo- δ' -caroténal et/ou le β -apo- δ' -caroténate d'éthyle.

5 12. Agent suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'il contient la canthaxanthine en combinaison avec la bixine, la zéaxanthine et/ou la crocétine.

13. Agent suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'il contient la canthaxanthine en combinaison avec l'équinénone, 10 la citranaxanthine, le torularhodinaldéhyde, l'apo-4'- β -caroténal, le C₃₀-dialdéhyde et/ou la lycopine.

14. Agent suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'il contient la canthaxanthine en combinaison avec la capsanthine, la rhodoxanthine et/ou l'astaxanthine.

15 15. Agent suivant l'une des revendications 10 et 11, caractérisé en ce qu'il contient la canthaxanthine en combinaison avec le β -carotène.

16. Agent suivant l'une des revendications 10 à 15, caractérisé en ce qu'il contient la canthaxanthine, combinée avec un 20 autre caroténoïde, en une quantité d'au moins 50 % relativement à la quantité totale de la substance active.

17. Agent suivant l'une des revendications 10 à 16, caractérisé en ce qu'il contient par unité de dosage environ 5 mg à environ 50 mg, avantageusement environ 10 mg à environ 30 mg de 25 substance active.

18. Agent suivant l'une des revendications 10 à 17, caractérisé en ce qu'il contient en plus comme agent de stabilisation des tocophérols ou des sels correspondants et l'acide ascorbique.

19. Utilisation d'agents photoprotecteurs suivant l'une des 30 revendications 10 à 18 comme agent prophylactique contre les coups de soleil, les érythèmes solaires et pour la réduction de la photosensibilité.

20. Procédé pour la prophylaxie de coups de soleil, d'érythèmes solaires et pour la réduction de la photosensibilité, caractérisé en ce qu'on utilise un agent selon l'une des revendications 10 à 18.

21. Procédé suivant la revendication 20, caractérisé en ce qu'on utilise l'agent pendant une période d'environ 10 à 20 jours

71 25278

7

2100886

avant l'exposition au soleil.

COPY